ÜBER DIE PATHOGENEN EIGENSCHAFTEN DES PROTEUS HAUSER.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDICINISCHEN DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYR. FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT

ZU ERLANGEN

AM 9. DEZEMBER 1893

VORGELEGT

VON

Leo Caro

approb. Arzt aus Thorn W/Pr.

BERLIN

C. VOGTS BUCHDRUCKEREI (E. EBERING).

Linkstrasse 16.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535711_0191

Meinen lieben Eltern.

Durch den Aufschwung, den die bakteriologische Wissenschaft in den letzten Jahrzehnten genommen hat, wurde nicht nur die Frage nach den Krankheitserregern gelöst, mit ihr gemeinsam erfuhren auch das Fäulnisproblem, sowie das Verhältnis der Fäulnis zu den Krankheitserscheinungen eine ganz neue Beleuchtung. Hatte man als Ursache für die Fäulnis wie der Krankheiten bisher lebende Wesen nur angenommen, so wurde durch die Untersuchungen der Neuzeit, besonders auf festen Nährböden dieser Annahme nicht nur wissenschaftlicher Untergrund gegeben, sondern es gelang auch, die einzelnen Bakterienarten von einander zu trennen; und auf diesem Grunde weiter bauend konnte man durch Experimente mit den isolierten Bakterienarten den einen pathogene d. h. dem menschlichen Organismus überaus schädliche, den anderen saprophytische Eigenschaften zuerkennen. Es wurden also die pathogenen Arten von den unschuldigen Gährungs- und Fäulniserregern getrennt, doch wurden die so scheinbar gestörten Beziehungen der Fäulnis zur Auslösung von Krankheitserscheinungen durch Untersuchungen von anderen Gesichtspunkten aus als völlig bestehend wiederhergestellt. Dieser Aufgabe unterzog sich zuerst Panum. Er wies nach, dass bei der Fäulnis eiweisshaltiger Substanzen ein chemischer Körper von für den Organismus exquisit giftigen Eigenschaften entstehe. Dadurch wurde

unser Verständnis der Beziehungen der Fäulnis zur Krankheit bedeutend gefördert. Wir haben dadurch gelernt, dass die Krankheiten von den Bakterien nicht nur hervorgerufen werden durch Vermehrung derselben im Körper d. i. durch Infektion im engeren Sinne, sondern auch infolge anderer Bethätigung ihrer Lebenserscheinungen, nämlich durch Giftproduktion, durch Intoxikation. Es ist somit durch die Erkenntnis der Erklärung der putriden Intoxikation ein grosser Fortschritt erreicht. Es steht danach fest, dass Fäulniserreger durch Produktion von Giften Krankheitserscheinungen auslösen können; andererseits giebt es auch Bakterien, die meist als Fäulniserreger angetroffen werden, dabei doch pathogene Eigenschaften besitzen und durch Infektion im engeren Sinne dem menschlichen Organismus schädlich werden können. Zu diesen zählt der Proteus Hauseri, der Fäulniserreger κατ ἐξοχήν.

Schon in seinem Werke „über die Fäulnisbakterien" stellt Hauser „es als von vornherein wahrscheinlich hin, dass die von ihm zuerst beschriebene Bakterienart, der Proteus, auch in pathologischer Hinsicht eine bedeutsame Rolle zu spielen vermöge." In sehr vorsichtiger Weise glaubt er „den Proteus nicht als primären Infektionserreger ansprechen zu dürfen, welcher in gesundes Gewebe einzudringen und dadurch primär ein typisches Krankheitsbild hervorzurufen vermöchte. Andererseits teilt er ihm eine wichtige Rolle bei der Zersetzung der Wundsekrete und mortificierter Gewebsteile zu, wobei er durch Erzeugung toxisch wirkender Substanzen sekundär einen mehr oder weniger schädlichen Einfluss auf den Organismus ausüben soll". Um dieses experimentell zu beweisen, behandelt Hauser seine Versuchstiere mit verflüssigter Nährgelatine, Jaucheflüssigkeit, in Wasser aufgeschwemmten Bakterienkolonieen und besonders auch mit filtrierter, aus sterilem, mit Proteus geimpftem Fleische gewonnener Jauche, endlich mit einem durch Eindampfen von mit Proteus versetztem und in Fäulnis übergegangenem Fleisch erhaltenen alkoholischen Extrakt. Durch Injektion einer durch Impfung eines Leberstückchens mit Proteus

erhaltenen Jaucheflüssigkeit, wie bei Injektion einer verflüssigten Gelatinekultur von Proteus in die Vena jugularis erhielt Hauser das ausgesprochene Bild der putriden Intoxikation, besonders bei einem Falle, der innerhalb einer Stunde letal endete.

Nach Injektion von 2 ccm verflüssigter Gelatinekultur in die Bauchhöhle trat der Tod nach wenigen Stunden ein. Der Befund ergab in der Bauchhöhle „vermehrtes trübes Serum, in welchem es von zahllosen dem Proteus zugehörigen Formen wimmelte". Sowohl aus dem Serum der Bauchhöhle, wie aus dem Blute dieses Tieres entwickelten sich nach der Ueberimpfung auf Nährgelatine vollkommene Reinkulturen der injicierten Bakterienart. Auch an diesem Ausgange macht Hauser die toxische Wirkung des Proteus allein verantwortlich.

Der Entdecker des Proteus konnte sich besonders angesichts seiner Versuche, die er mit kleinen Dosen anstellte, nicht entschliessen, das Bakterium als pathogen zu bezeichnen. Diese Versuche verliefen immer mit Euphorie sowohl bei Injektion in die Jugularvene, wie in die Bauchhöhle, wie auch nach hypodermatischer Einverleibung.

Auch angesichts der Versuche, bei denen Hauser ausgedehnte Abscesse mit Nekrose grosser Hautpartieen durch Injektion unter die Nackenhaut erzielte, konnte er nicht dazu kommen, den von ihm entdeckten Spaltpilz für pathogen zu halten. Es ergab nämlich die bakteriologische Untersuchung bei der Sektion zwar die Anwesenheit von Proteus, doch nicht in Reinkultur, „es entwickelten sich aus dem übergeimpften Eiter meistens auch andere Bakterienarten, besonders kleine, graue Rasen bildende Kokken". Dieser Umstand befestigte Hauser in der Scheu, sein Bakterium „als Entzündungserreger oder als Urheber einer bestimmten Krankheitsform aufzufassen", da diese Versuche nicht den Beweis erbrächten, „dass diese Abscessbildung primär durch die injicierten Bakterien bedingt war".

Konnte Hauser sich durch diese Versuche nicht

von den invasiblen, im engeren Sinne des Wortes infektiösen Eigenschaften des Proteus die volle Ueberzeugung verschaffen, so brachte er durch andere Versuche den vollgiltigen Beweis, dass die neue pleomorphe Bakterienart bei der Zersetzung von Eiweiss Produkte erzeugt, welche schwere Intoxikationen hervorzurufen imstande waren, die Versuche, welche Hauser zu einer seiner Thesen bestimmte: „Die Proteusarten erzeugen bei der fauligen Zersetzung tierischen Gewebes ein schweres Gift, von welchem schon geringe Mengen ausreichen, um, in die Blut- oder Lymphbahn gebracht, kleinere Tiere unter den Erscheinungen der putriden Intoxikation zu töten.“ Den Beweis dafür brachte der Autor durch Versuche, bei denen den Tieren filtrierte absolut bakterienfreie Proteusjauche, eine stark übelriechende, dunkelgelbbraune, durchaus klare Flüssigkeit injiciert wurde. Die Versuche wurden an Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführt, und zwar mit Mengen, die zwischen 6 ccm koncentrierter Jaucheflüssigkeit bis 2 ccm zehnfacher Verdünnung schwankte. Alle zeigten in gleicher Weise eine Erkrankung, die eine schwere Intoxikation erkennen liess. Traten bei einigen schon während der Operation starke Beschleunigung der Respiration und der Herzthätigkeit, zitternde Bewegungen bis zu heftigen Konvulsionen, an die sich der Exitus letalis sofort anschloss, auf, so stellte sich bei anderen der Ausgang in die normalen Verhältnisse wieder her; bei anderen traten keine Veränderungen während der Operation ein, sondern bei ihnen wurden nachher gleiche oder ähnliche Erscheinungen konstatiert. Die Tiere machen den Eindruck schwerer Erkrankung, können sich nicht aufrecht erhalten, und es tritt erst später der Exitus ein. Die Versuche haben alle fast die gleichen Erscheinungen einer schweren Intoxikation hervorgerufen durch eine bakterienfreie Jaucheflüssigkeit. Bei der Sektion zeigen sich keinerlei Veränderungen. Bakterien werden im Blute nicht gefunden.

In den Nachprüfungen, die durch die Veröffent-

lichung der Versuche Hausers hervorgerufen wurden, kamen am wenigsten die pathogenen Eigenschaften des Proteus zur Sprache.

Im Gegensatz zu dem Entdecker sprachen sich Foà und Bonome für die infektiösen Eigenschaften des Proteus aus, sie massen ihm sogar die Schuld für den unter den Erscheinungen des Ileus eingetretenen Todesfall eines Lohgerbers bei. Die Obduktion ergab „eine intensive hämorrhagische Infiltration des oberen Dünndarmabschnittes und der entsprechenden Mesenterialbezirke nebst Thrombose der zugehörigen Mesenterialvenen ohne Zeichen der mechanischen Verlagerung der Därme (Achsendrehung). Dargeboten hatte sich in den Schnittpräparaten der verschiedenen Organe, sowie in den aus dem Blute und dem Organsafte angelegten Kulturen ausschliesslich eine und dieselbe Bazillenspezies, welche sich nach genauer Prüfung ihrer morphologischen und kulturellen Eigenschaften als identisch mit dem Proteus vulgaris (Hauser) erwies. Um die pathogenen Eigenschaften des gefundenen Bazillus zu erproben, wurde eine grössere Zahl von Uebertragungsversuchen an Tieren unternommen. Es ergab sich, dass die Injektion nicht zu geringer Mengen der Kulturen bei Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen und Hühnern konstant und rasch oft schon in weniger als 24 Stunden den Tod herbeiführte, während Hunde nach Einverleibung grösserer Dosen Symptome allgemeinen Unwohlseins und von Enteritis zeigten (Diarrhoe), aber sämtlich wieder gesund wurden. Kaltblüter (Frosch und Fisch) erlagen der Einführung geringer Kulturmengen in kürzester Frist; Frösche starben nach Impfung in den dorsalen Lymphsack bereits binnen 30 Minuten. So wirksam sich demgemäss die Injektion der Kulturen herausstellte, so wirkungslos blieb die Uebertragung von Blut und Organteilchen der an den Folgen der Injektion zu Grunde gegangenen Tiere. So sehr dieses letztere Ergebnis und die grosse Schnelligkeit des pathogenen Effekts der Kulturen für eine rein toxische und nicht auch infektiöse Wirksamkeit der

letzteren spricht, so schien dennoch die weite Verbreitung der injicierten Bazillen von der Injektionsstelle aus eine Vermehrung derselben innerhalb des lebenden Tierkörpers zu befürworten; auch die Unschädlichkeit von durch Erhitzung sterilisierten Kulturen argumentierte nur letztere Annahme. Die Verfasser glauben demnach, dass der Proteus vulgaris als ein eigentlicher Infektionsorganismus anzusprechen ist, welcher bei seiner Proliferation innerhalb des lebenden Menschen- und Tierkörpers ein heftiges und einen tötlichen Ausgang verschuldendes Gift erzeuge."

In einer späteren Arbeit dagegen bei ihren Versuchen „über Schutzimpfung und Immunisierung" sprachen sich dieselben Verfasser dahin aus, dass die Wirksamkeit des Proteus als eine vorzugsweise toxische anzusehen ist. Sie glaubten sich zu dieser Annahme durch die Beobachtung berechtigt, dass 1—2-tägige Kulturen von Proteus sich weniger infektiös als 7—8 tägige Kulturen erwiesen.

J. Hlava (seconde contribution à l'étiologie des infections hémorrhagiques) leugnet die infektiösen Eigenschaften ganz. Gestützt auf die bakterioskopischen Untersuchungen eines Falles von sogenannter hämorrhagischer Infektion sowie in Rücksicht auf die Versuche, welche er mit Proteus an Hunden und Kaninchen anstellte, hält er ihn für einen reinen Saprophyten.

Auch Bordoni Urffeduzzi, der selbst eine Proteusart, den Proteus capsulatus, beschrieben hat, aber auch mit dem Proteus vulgaris Versuche angestellt hat, teilt diese Ansicht, er konnte nie eine Vermehrung der eingeimpften Mikroorganismen im tierischen Organismus konstatieren. Seinen Standpunkt charakterisiert er in einer Kritik dahin, dass der Proteus kein infektiöser Mikroorganismus ist, sondern die Tiere nur durch Vergiftung mittelst der in den Kulturen enthaltenen toxischen Substanzen tötet.

Andere Resultate erhielt Karlinski, er isolierte eine Bakterienart, den Bacillus murisepticus pleomorphus, welche sowohl in kultureller als auch in mor-

phologischer Hinsicht eine weitgehende Aehnlichkeit mit dem Proteus besitzt, und auch später von Karlinski für identisch mit demselben erklärt wurde.

„Weisse Mäuse werden durch den Bacillus murisepticus auch nach Uebertragung geringer Mengen binnen 24 Stunden getötet. Von den pathologischen Veränderungen sind am auffallendsten ein mächtiger Milztumor, Hyperämie, Blutextravasat an den serösen Häuten und Darmschleimhaut. Unmittelbar nach dem Tode findet man die Bakterienart nur im Blute und zwar in grosser Anzahl, jedoch nur in Kurzstäbchenform. Erst später dringen sie teils auch in das Gewebe ein, und gleichzeitig kommen zahlreiche Spirillenformen zur Entwickelung. Ueberimpfung von Blut einer verendeten Maus auf ein gesundes Tier führt unter den gleichen Erscheinungen zum Tode. Weniger empfindlich sind Haus- und Feldmaus und Meerschweinchen. Bei Kaninchen entwickelte sich nach subkutaner Impfung zunächst ein Hautgeschwür. Nach 5—7 Tagen erfolgt unter starker Abmagerung der Tod des Tieres. Hunde zeigen nach subkutaner und intravenöser Applikation nur vorübergehende Mattigkeit und Diarrhöen."

Eine andere aus der rein praktischen Medizin entstandene Arbeit hat uns in den theoretischen Betrachtungen durch die Aufklärung, die sie in die Frage der pathogenen Eigenschaften des Proteus getragen hat, um ein bedeutendes gefördert. Es ist dies die Arbeit von Schnitzler „Zur Aetiologie der Cystitis." Die Vorzüge der Arbeit liegen auf den verschiedensten Gebieten. Schnitzlers Beobachtungen sind scharf und genau, seine Versuche exakt und vollkommen, nach den neuesten Erfahrungen der Bakteriologie angestellt, sie sind in sehr grosser Anzahl unternommen, sie sind vielseitig und den Stoff erschöpfend. Seine Schlüsse sind klar und ungewunden; dieselben haben die Vermutung Hausers, der „es schon als von vornherein als wahrscheinlich hinstellt, dass diese Bakterienarten auch in pathologischer Hinsicht eine Rolle zu spielen vermögen", zur Thatsache erhoben. Schnitzler

ging von der Untersuchung der cystitiserregenden Bakterien aus und fand als das häufigste bei Cystitis anwesende Bakterium den Proteus Hauser. Deswegen und auf Grund seiner Experimente legt Schnitzler dem Proteus die Eigenschaften eines hervorragenden Cystitiserregers bei. Ueber das Zustandekommen der Cystitis durch Proteus macht er auch genauere Angaben. Der wesentliche Faktor, von dem die Erregung einer Cystitis, nach seiner Ansicht, abhängt, wäre die Fähigkeit einer Bakterienart, in der zwischen zwei Entleerungen gelegenen Zeit so hochgradige Urinzersetzung hervorzurufen, dass dadurch Cystitis entstehen kann, dass also die Thätigkeit der Bakterien früher mit nachhaltendem Erfolge stattgefunden hat, als dieselben durch die nächste Entleerung wieder aus der Blase herausgespült werden. Andererseits ist es seiner Ansicht nach, die er durch Experimente erhärtet, auch möglich, dass eine nicht direkt infektiöse, an anderen Teilen des Körpers nicht pyogen wirkende, aber den Harn ammoniakalisch zersetzende Bakterienart eine eitrige Cystitis hervorzubringen vermag. Dazu konstatiert Schnitzler im Gegensatze zu Leuber und Graser, die ausdrücklich betonten, Proteus zersetze Harnstoff nicht, dass dieses Bakterium in kräftigster Weise eine ammoniakalische Veränderung des Urins zustande brächte. Ist nach dem oben Gesagten schon zu verstehen, dass der Proteus geeignet ist, eine hervorragende Rolle bei Erzeugung von Cystitis zu spielen, so wird es noch einleuchtender, wenn man die Schnelligkeit des Wachstums von Proteus in Rechnung zieht. Es ist sicherlich anzunehmen, dass mit der schnelleren Vermehrung auch eine schnellere Zersetzung des Harns einhergeht. Bedenkt man ferner, dass der Proteus ein fakultativer Anaërobier ist, so wird man leichter den Proteus als einen der hervorragendsten Cystitiserreger anerkennen, selbst wenn man ihm die Eigenschaften eines eigentlichen Eitererregers absprechen wollte. Wie schon erwähnt, haben auch dafür die Schnitzlerschen Versuche den vollgiltigen Beweis erbracht. Dieser Autor stellte solche

sowohl ohne Unterbindung der Urethra als auch mit 6—24 stündiger Ligatur derselben an. Beide Male blieb die Wirkung nicht aus, sondern war schon ohne Ligatur eine intensive. Durch Injektion von 1 ccm einer verflüssigten Bazillenkultur oder aufgeschwemmter Agarkultur von Proteus in die Blase wurde Cystitis hervorgerufen, die reichlichen Eiter und viele Bazillen zeigte, die durch Kultivierung als mit den injicierten identisch erwiesen wurden. Der so erzeugte Blasenkatarrh führte bei einzelnen Tieren schon nach einigen Tagen, bei anderen erst nach Wochen zur Heilung, bei anderen wieder zum Exitus. 4 Tiere starben 24—36 Stunden nach der Injektion infolge vesikaler Sepsis, wie Schnitzler die Todesursache dem Ausgangspunkte nach bezeichnet wissen will. Zu dem klinischen Bilde der Cystitis kommt noch der pathologisch-anatomische Befund nach der Sektion. Die Protokolle sprechen durchaus für die Annahme Schnitzlers, dass eine eitrige Cystitis sowohl hervorgerufen werden kann durch den blossen Kontakt des ammoniakalisch zersetzten Harnes, als auch durch das Eindringen der Bakterien in die Gewebe. Es werden konstatiert Zeichen hochgradiger Entzündung, Ansammlung von Rundzellen im Epithel und subepithelialen Bindegewebe, starke seröse Infiltration, bei anderen nur einfache Schwellung und Hyperämie, ferner pericystitische Verwachsungen, Rundzellenansammlung besonders um die Gefässe herum. In anderen Fällen sind die oberflächlichen Schichten nur wenig entzündlich verändert, in viel höherem Grade aber die tieferen, insbesondere die subseröse Schicht, „die oft stark kleinzellig infiltriert war; die Lymphräume waren oft von Eiter erfüllt, so dass das Bild einer Blasenpflegmone vorlag."

Am beträchtlichsten ist die Blasenwand in den Fällen destruiert, bei denen nach der Injektion der Bakterien eine Ligatur der Urethra ausgeführt war. „Die mikroskopische Untersuchung solcher Blasen ergab geradezu eine diphtheritische Entzündung der Blasenwand, d. h. tiefgehende Nekrotisierung der

Schleimhaut und eine breite, eitrig infiltrierte Schicht unterhalb der nekrotischen Partie. Diese eitrige Infiltration reichte, sowie das bei der Sektion bereits ersichtliche Oedem an den meisten Stellen bis in das subseröse Lager."

Bei seinen Versuchen, Cystitis hervorzurufen, fand Schnitzler häufig die in die Blase injicierte Bakterienart in die Nieren aufgestiegen. Kam es auch dort nicht zu bedeutenden Veränderungen, so wurden doch Rundzellenansammlungen, parenchymatöse Veränderungen mässigen Grades konstatiert.

Bedeutender beteiligt sind die Nieren nach der intravenösen Injektion von Proteus. Durch diese Versuche suchte Schnitzler seiner Ansicht Geltung zu verschaffen, dass dem Proteus nicht nur toxische, sondern auch infektiöse Eigenschaften zukommen. Der Autor fand bei fast allen derartigen Versuchen wesentliche Veränderungen in den Nieren. Bei zwei Tieren fand er makroskopische Abscesse in den Nieren, bei anderen nur grosse Rundzellenanhäufungen. „Rundzellenanhäufungen geringeren Grades besonders um die Gefässe wurden bei Kaninchen, die die Infektion um mehr als 3—4 Tage überlebt hatten, nie vermisst". Trübe Schwellung des Epithels der Harnkanälchen, Nekrose des Epithels der Randschlingen und andere Affektionen wurden öfters beobachtet.

Für die infektiösen Eigenschaften des Proteus sprechen die Versuche mit intraperitonealer und intrapleuraler Injektion, deren Resultate ich auf Grund der unten näher beschriebenen Versuche durchaus bestätigen kann. Schnitzler erzielte in allen Fällen eine fibrinöseitrige, mitunter selbst jauchige Peritonitis und Pleuritis, die meist innerhalb weniger Tage den Tod des Versuchstieres zur Folge hatte. Die Protokolle berichten von Exsudatansammlung in den betreffenden Körperhöhlen von wenig getrübter, bis seröseitriger Beschaffenheit. Immer sind Bazillen aus dem Exsudat zu züchten, meistens aber auch aus dem Blute und Harn.

Es erübrigt noch kurz über die Schnitzlerschen Versuche mit subkutanen Injektionen zu berichten.

Immer führten dieselben zu Eiterungen, jedes Mal konnte er den Proteus in Reinkultur daraus züchten. Da meine Versuche dieselben Resultate lieferten, will ich mich hier ganz kurz fassen, in der Absicht, gelegentlich der Beschreibung meiner Versuche noch auf dieselben näher zurückzukommen. Erwähnen möchte ich hier noch eine Beobachtung, die Schnitzler gelegentlich einer misslungenen Injektion in die Pleurahöhle machte. Schnitzler suchte 1 ccm einer verflüssigten Proteus-Gelatine-Reinkultur in die Pleurahöhle zu injicieren. Es blieb gleichwohl anscheinend gesund, am 5. Tage wurde das Tier getötet. Die Sektion ergab vor allem eine vollkommene normale Beschaffenheit der Pleurahöhle, keine Verbindung der Haut mit der Pleurahöhle, dagegen im peripleuralen Bindegewebe, in der Muskulatur, „in grösserer Anzahl über das Zwerchfell zerstreut, grösstenteils in Reihen angeordnet, anscheinend dem Verlaufe von Lymphgefässen entsprechend", zahlreiche kleine Abscesse. In allen Abscessen finden sich die injicierten Bazillen, Abimpfung vom Herzblut, sowie von den inneren Organen steril. „Die mikroskopische Untersuchung zeigt nun, dass die makroskopisch als Abscesse imponierenden Gebilde mit Eiter erfüllten Lymphgefässen entsprechen." Den Befund deutet Schnitzler so, dass er mit der Nadel nicht in der Pleurahöhle gekommen wäre, sondern die Injektion wäre in das peripleurale Bindegewebe erfolgt. Die Infektion wurde nur auf den Lymphwegen weitergetragen, während die spärlichen Bazillen, die ins Blut gelangten, getötet wurden.

Wie aus den vorhergehenden Betrachtungen ersichtlich ist, stehen die Schlussfolgerungen, zu denen die verschiedenen Autoren auf Grund ihrer Versuche kamen, in direktem Widerspruche mit einander. Der Grund dieser mangelnden Uebereinstimmung ihrer Ansichten schien mir in der Verschiedenheit der Virulenz des Materials zu liegen, es war mir deswegen interessant, vergleichender Weise Versuche mit virulentem und weniger virulentem Material auszustellen.

Ich komme nun dazu, über dieselben zu berichten.

Sie reichen weder an Zahl noch an Vielseitigkeit, noch an Originalität an die Schnitzlerschen Untersuchungen heran, und beanspruchen deswegen auch nicht ihnen als ebenbürtig an die Seite gestellt zu werden, doch haben sie mir Gelegenheit gegeben, nicht blos mich von dem Bestehen der infektiösen Eigenschaften des Proteus Hauser zu überzeugen, sondern mich auch zu der Ueberlegung gelangen lassen, dass die verschiedenen Resultate, zu denen die verschiedenen Autoren gekommen sind, nicht in prinzipiellem Gegensatze zu einander stehen, sondern durch die schwankende Virulenz der Proteusarten, mit denen die betreffenden Autoren gearbeitet haben, beeinflusst worden sind. Die Bedingungen, unter denen die Virulenz verstärkt und geschwächt wird, zu erfahren, habe ich einen Versuch gemacht; bei der geringen Anzahl der Experimente ist es jedoch dabei geblieben. Zu einem definitiven Resultat bin ich in dieser Hinsicht nicht gelangt.

Die Versuche, die ich anstellte, beschränkten sich auf subkutane Injektion zur Erzeugung von Abscessen und intraperitoneale Injektion zur Erzeugung von fibrinösen Peritonitiden. Um meinen Zweck zu erreichen, suchte ich Material von hoher Virulenz, deren Schwankungen mir nach den Mitteilungen der Autoren, sowie den mündlichen Belehrungen durch Herrn Prof. Hauser bekannt waren, zu verwenden; ich musste dabei danach streben, mit den Proteuskolonieen möglichst wenig Stoffwechselprodukte zu injicieren, um sicher zu sein, die Wirkung dieser möglichst auszuschliessen.

Um virulentes Material zu bekommen, kam mir der Zufall sehr zu statten, der mich aus einem Falle von jauchiger Phlegmone des Vorderarms Proteus züchten liess. Für diese Kulturen konnte man grössere Virulenz voraussetzen, da sie ja erst den menschlichen Körper als Wirt gehabt hatten, und doch der jauchige Charakter der Phlegmone zweifellos auf die Anwesenheit des Proteus zurückzuführen war. Die Generationen dieser Abkunft benutzte ich für meine ersten Versuche.

Für die späteren suchte ich die Virulenz der Kulturen dadurch zu erhöhen, dass ich sie im Brutofen

bei Körpertemperatur wachsen liess; und zwar wurden sie gewonnen aus einem mit Proteus geimpften Fleischgemisch, über das ich mich unten noch näher auslassen werde, und das gleichfalls bei 37° Brutschrank der Fäulnis überlassen war. Gern hätte ich noch Kulturen verwandt, die bei Sauerstoffabschluss gewachsen sind, doch zwangen mich äussere Gründe, von diesem Vorhaben abzustehen.

Mein anderes Ziel, dem Versuchstiere so wenig Stoffwechselprodukte als möglich einzuverleiben, erreichte ich dadurch, dass ich es vermied, Nährböden für die Kulturen zu verwenden, die durch die Bakterien verflüssigt werden, als Gelatine und Serum, sondern mich auf Aufschwemmungen von auf Agar-Agar gezüchteten Bakterienkolonieen in Wasser beschränkte. Bei den vergleichenden Versuchen wurde natürlich danach gestrebt, die Faktoren, die ich bei den anderen zu vermeiden suchte, auf die Spitze zu treiben. Es wurden also Kulturen verwandt, die weder selbst im Brutschrank gewachsen waren, noch solche, deren Stammgenerationen bei erhöhter Temperatur gezüchtet wurden, sondern aus einer mit Proteus geimpften Fleischsolution hervorgingen, welche bei Zimmertemperatur erhalten wurde. Andererseits wurde im Gegensatze zu den reinen Bakterienaufschwemmungen die durch Proteusimpfung aus Fleischbrühe entstandene Jaucheflüssigkeit selbst benutzt.

Das Material für die ersten Versuche wurde, wie schon berichtet, aus einer Phlegmone des Vorderarms gewonnen, und zwar wurde der Proteus aus dem Eiter in der Weise isoliert, dass auf einer Agarschale in der Mitte derselben eine kleine Strichkultur angelegt wurde. Am Rande der Schale, die mit Proteusschwärmen überzogen ist, kann man bei Ausschliessung aufgefallener Keime sicher sein, nur Proteus zu finden, während die Kolonieen anderer Bakterienarten wegen Mangel an Schwärmfähigkeit nicht über den Impfstrich hinauswachsen. Legt man daher mit einem von der Peripherie ausgehobenen Agarstückchen einen Gelatine-

plattenguss an, so gehen in demselben ausschliesslich Proteuskolonieen auf.

Das Material für die späteren Versuche wurde, da die Reinkulturen aus der Phlegmone schon zuviel Generationen durchgemacht hatten, und ich ihnen deswegen eine relativ hochgradige Virulenz nicht mehr beilegte, aus Jaucheflüssigkeit gewonnen, die in folgender Weise hergestellt war. Es wurde in einem Kölbchen frisches, zerkleinertes Fleisch, wie es zur Bereitung von künstlichen Nährböden benutzt wird, mit Wasser angesetzt. Das Ganze wurde mit Watteverschluss versehen, eine Stunde lang den Dämpfen von 100° im Kochschen Dampftopfe ausgesetzt, und diese Procedur ferner wiederholt. In so sterilisiertem Zustande wurde das Gemisch mit Proteusreinkultur geimpft, und zwar wurde, um eine Infektion durch die Oeffnung des weiten Halses zu vermeiden, der die Bakterien tragende Platindraht durch ein nach unten gerichtetes, am Halse angebrachtes, dünnes Ansatzrohr in das Kölbchen geführt. Es bildete sich eine Jaucheflüssigkeit, die mit der von Hauser benutzten alle Eigenschaften teilte. Derartige Kölbchen wurden mehrere angelegt und teils im Brutofen teils bei Zimmertemperatur erhalten. Zu Injektionen wurden davon verwendet einerseits die Jaucheflüssigkeit selbst, andererseits Aufschwemmungen von daraus gezüchteten Agarreinkulturen. Die Agarreinkulturen wurden nach 24—48 stündigem Wachstum verwendet. Die Aufschwemmung erfolgte in durch Aufkochen sterilisiertem Wasser, das für die in dem Brutschranke gewachsenen Kulturen noch bei ca. 37° erhalten wurde. Die Injektionen wurden unter den Kautelen der peinlichsten Aseptik ausgeführt. Nach der Desinfektion des Operierenden wurde eine gründliche Desinfektion des Operationsfeldes vorgenommen durch Abscheeren der Haare in nicht zu grossem Bezirke, gründliches Abseifen, Waschungen mit Alkohol und Sublimat. Die Injektion erfolgte mittelst einer durch Auskochen sterilisierten Kochschen Spritze. An Volumen wurde immer 1 ccm injiciert. Die Injektionswunde wurde durch ein Kollodiumhäutchen geschlossen.

Voranschicken will ich schliesslich noch, dass ich, um Fehlerquellen zu vermeiden, jedes Mal mit einer Probe von der injicierten Flüssigkeit einen Plattenguss anlegte rsp. auf 7% Gelatine mich über das injicierte Bakterium durch Beobachtung des Schwärmstadiums vergewisserte, wie überhaupt keine Kultur für Proteus Hauser gehalten wurde, die nicht etwa schon bei der ersten Platte oder erst nach verschiedenen Züchtungen auf 7% Gelatine das so äusserst charakteristische Schwärmstadium erkennen liess, wie es so vorzüglich von dem Entdecker beobachtet und beschrieben und nach ihm nur von Hofmeister richtig gewürdigt und mit den bewundernden Worten gekennzeichnet wurde: „Das ganze Spiel mit seinem ewigen Wechsel gewährt einen so eigenartig fesselnden Anblick, dass man stundenlang zusehen kann, ohne zu ermüden".

I. Versuch.

Versuch mit Aufschwemmung von 24stündiger Agarreinkultur; dieselbe stammt aus Phlegmone, bei Zimmertemperatur gewachsen. Injektion subkutan.

19. XI. 92. Ein grosses Kaninchen erhält 1 ccm Aufschwemmung von Proteus ARK unter die Nackenhaut zwischen die beiden Scapulae.

24. XI. Das Härtegefühl ist dem der Fluktuation gewichen. Ein auf der Unterlage verschieblicher Tumor auf der rechten Seite der Wirbelsäule von ungefähr Apfelgrösse ist deutlich abgrenzbar. Die Haut über demselben ist gleichfalls verschieblich, etwas gerötet, fühlt sich heiss an.

29. XI. Zu beiden Seiten der Wirbelsäule strecken sich unter der Rückenhaut lang gezogene, wurstförmige, rosenkranzartig aneinander gelagerte, in einander übergehende, nur durch Einziehungen getrennte Drüsenpaquete. Sie ziehen sich an den seitlichen Wänden des Brustkorbes wie des Abdomen entlang auf den ventralen Teil des Abdomen bis in die abhängigsten Partieen desselben. Die Palpation lässt bei jedem einzelnen Tumor Fluktuation erkennen; nur bei den

von der Einstichsstelle entferntesten Tumoren wird eine harte Resistenz gefühlt.

30. XI. Auch in den am weitesten vorgeschobenen Tumoren ist das Fluktuationsgefühl deutlich.

4. XII. Die Tumoren haben an Dimensionen abgenommen. Ihre Zahl und Ausbreitung ist unverändert. Ueberall Fluktuation. Fistelgänge, aus denen sich Eiter entleert, werden niemals bemerkt. Das Allgemeinbefinden ist wie bisher durchaus gut.

10. XII. Die abhängigsten Tumoren sind geschwunden: an Stelle der an den lateralen Teilen des Körpers ausgebreiteten Tumoren sind nur harte, wie fibrös sich anfühlende Stränge zu palpieren.

19. XII. Von der ganzen Affektion ist nichts mehr zu konstatieren. Weder an der Einstichsstelle noch sonst irgendwo eine Geschwulst oder abnorme Resistenz zu konstatieren.

Nach einiger Zeit geht das Tier durch Pneumonie-Impfung zu Grunde. Die Obduktion ergiebt eine kleine Narbe in der Nackenhaut, sonst sind keinerlei Veränderungen in den Bedeckungen, wie in den Höhlen zu eruieren, die auf die überstandene Affektion schliessen liessen.

II. Versuch.

Versuch mit Aufschwemmung von 48stündiger Proteusagarreinkultur. Dieselbe stammt aus Phlegmone, ist bei Zimmertemperatur gewachsen. Injektion subkutan.

7. XII. Ein grosses, säugendes Kaninchen wird mit 1 ccm einer Proteusaufschwemmung behandelt. Injektionsstelle zwischen den Scapulae. Nach der Injektion herrscht Euphorie auch nachmittags.

8. XII. Das Tier wird morgens tot aufgefunden. Enorme Starre. Die Jungen leben noch. Die Aussentemperatur in der Nacht war sehr niedrig. Der Kadaver wird in die Nähe eines stark geheizten Ofens gebracht. Nach Verlauf einer Stunde hat sich die Starrheit verloren. Bei der Sektion kann Ab-

normes nicht konstatiert werden. Plattengüsse von Blut und Harn bleiben steril.

III. Versuch.

Versuch mit Aufschwemmung von 48 stündiger Proteus ARK. Dieselbe stammt aus Phlegmone, ist bei Zimmertemperatur gewachsen. Injektion subkutan.

9. XII. Ein grösseres Kaninchen wird mit 1 ccm Proteusaufschwemmung durch Injektion in die Haut zwischen die Scapulae inficiert.

11. XII. 5—6 cm im Umkreise von der Injektionsstelle ist die Haut gerötet, fühlt sich heiss an, derb infiltriert.

13. XII. Ein Tumor von ungefähr Apfelgrösse zwischen den beiden Scapulae, der auf der rechten Seite der Wirbelsäule liegt, ist leicht auf der Unterlage verschieblich. Bei Palpation bietet der Tumor das Gefühl einer harten Resistenz.

15. XII. Deutliches Fluktuationsgefühl. Der Tumor hat an Grösse nicht zugenommen.

19. XII. Status idem. Das Tier wird getötet.

Die Obduktion ergiebt auf dem Rücken rechts von der Wirbelsäule einen Abscess von der Grösse eines grossen Apfels. Er enthält dicken, zähen, zusammenbackenden rötlich-gelben, nicht stinkenden Eiter. Die Haut über demselben ist nicht nekrotisch, auch lässt sich keine Verbindung von der Oberfläche nach der Abscesshöhle konstatieren, aus der sich Eiter entleert. Die regionären Lymphdrüsen sind leicht geschwollen, zeigen auf dem Durchschnitt in der Mitte eiterähnliche verkäste Massen, die in Konsistenz und Farbe mit dem Abscesseiter übereinstimmen. Brust- und Bauchhöhle normal, nur die Leber zeigt Einschnürungen und Einkerbungen, so dass sie an Lebercirrhose erinnert. Die bakteriologische Untersuchung des Eiters ergiebt Proteus in Reinkultur. Das Deckglastrockenpräparat aus Eiter zeigt nur wenig Bazillen. In den Abscesswänden lässt sich auf Schnittpräparaten Proteus nicht nachweisen. Die

mikroskopische Untersuchung des Blutes zeigt neben nach Gram nicht färbbaren Stäbchen eine unbekannte Art Diplokokken. Auf der Platte entwickelt sich nur Proteus. Aus Harn und Lebersaft wird gleichfalls Proteus in Reinkultur gezüchtet.

IV. Versuch.

Versuch mit einer Aufschwemmung von 48 stündiger Proteus ARK. Dieselbe stammt aus Phlegmone, ist bei Zimmertemperatur gewachsen. Injektion subkutan.

28. XII. Einem grossen Kaninchen wird 1 ccm Proteusaufschwemmung in die Nackenhaut injiciert.

30. XII. Eine Rötung der Haut von ungefähr Handtellergrösse um die Einstichsstelle ist zu bemerken. Die Haut fühlt sich derb und heiss an. Das Tier ist ganz munter, erscheint durchaus normal.

1. I. 93. Das Tier erscheint krank, frisst nicht, kauert im Stalle, folgt Aufscheuchungsversuchen nur sehr schwach. An der Injektionsstelle hebt sich ein derber Tumor ab, der die gleichen Eigenschaften zeigt, wie der bei dem dritten Versuche.

3. I. 93. Fluktuationsgefühl über dem Tumor. Das Allgemeinbefinden ist wieder besser.

9. I. Das Tier wird getötet; Obduktion der inneren Höhlen bietet nichts Abnormes. Auf dem Rücken links von der Wirbelsäule ein ca. apfelgrosser Abscess, an den sich eine rosenkranzartig angeordnete Reihe geschwollener Lymphdrüsen anschliesst. Dieselbe senkt sich zwischen Thorax und linker Scapula hinab und steht mit dem Abscesse in Verbindung. Die Lymphdrüsen enthalten ebenso wie der Abscess rötlich gelben, zusammenhaftenden Eiter. Die Lymphdrüsen, besonders der Abscess sind von einer derben, bindegewebigen Kapsel eingeschlossen. Die bakteriologische Untersuchung ergiebt mikroskopisch, wie auch im Kulturverfahren Proteus im Eiter, ebenso in den Lymphdrüsen, dem Blute und Harn und zwar in Reinkultur.

V. Versuch.

Versuch mit Proteus-Jaucheflüssigkeit; die Impfung des Fleisches mit Proteus ist zehn Tage vor dem Versuche erfolgt. Das Gemisch wird bei 37° im Brutofen erhalten.

Intraperitoneale Injektion.

13. VI. 93. Einem jungen Häschen werden 6 Ösen der Jaucheflüssigkeit in die Bauchhöhle gebracht. Das Befinden nach der Injektion ist gut.

14. VI. 93. Das Tier erscheint krank, es frisst nicht, lässt sich nicht aufscheuchen, apathisch. Beim Aufrichten fällt es nicht um, Zuckungen werden nicht bemerkt.

15. VI. 93. Exitus ist in der Nacht eingetreten.

Die Sektion zeigt normale Verhältnisse in der Brusthöhle. Die Bauchhöhle enthält ca. 1 Esslöffel heller, seröser, mit Fibrinflocken gemischter Flüssigkeit. Peritoneum stärker injiciert, besonders in der Nähe der Einstichsstelle, dunkel, rotblau bis blauschwarze Sugillationen. Auch die Darmserosa im ganzen, besonders aber der Einstichsstelle gegenüber stark gerötet. Das ganze Peritoneum ist mit feinen fibrinösen Niederschlägen belegt. Die Organe sind normal, keine Milzschwellung.

Die mikroskopische Untersuchung der Bauchflüssigkeit zeigt eine Menge nach Gram nicht färbbarer Bazillen. Das Kulturverfahren ergiebt Proteus in der Bauchflüssigkeit in Reinkultur. Im Blut und Harn zeigt die mikroskopische, wie kulturelle Untersuchung gleichfalls Proteus in Reinkultur.

VI. Versuch.

Versuch mit einer Aufschwemmung von Proteus-agarreinkultur, die 48 Stunden im Brutofen bei 37° gewachsen ist. Stammt aus der Jaucheflüssigkeit, die bei Brutofentemperatur gehalten ist. Injektion subkutan.

15. VI. Es wird versucht, einem tuberkulös belasteten grossen Kaninchen 1 ccm Aufschwemmung in die Bauchhöhle zu bringen.

17. VI. An der Einstichsstelle werden dieselben Veränderungen bemerkt, wie nach subkutaner Injektion. Diffuse Rötung in der Umgebung von 5-6 cm, harte Resistenz, Hitzegefühl.

20. VI. Ein deutlicher Abscess ist zu konstatieren, ein auf der Unterlage verschieblicher Tumor, die Haut darüber ist gleichfalls verschieblich, Zeichen der Fluktuation, an den Abscess schliessen sich langgestreckte, an einander gereihte Drüsenpaquete, die gleichfalls Fluktuation zeigen; die äussersten bieten bei der Palpation ein derbes Resistenzgefühl.

25. VI. Ein Rückgang der Abscesse ist zu bemerken.

28. VI. Dem Tier werden Staphylokokken in das rechte Auge geimpft.

1. VII. Von der Einstichsstelle aus ziehen sich zu den Orten, wo sich die Lymphdrüsenkette befunden hat, feste, wie fibrös anzufühlende Stränge.

5. VII. Die ganze Affektion ist geschwunden.

8. VII. Das Ulcus corneae, das sich nach der Injektion ausgebildet hatte, ist ausgeheilt.

11. VII. Das Tier ist scheu, macht den Eindruck schwerer Erkrankung. Die beiden hinteren Extremitäten sind vollkommen gelähmt.

12. VII. Das Tier wird getötet.

In der Haut an der Stelle des geschwundenen Abscesses ist nichts zu bemerken. An der Einstichsstelle wird eine kleine Narbe konstatiert. Brust- und Bauchhöhle normal, auch im kleinen Becken nichts Besonderes. Die Sektion der Schädelhöhle wie des Rückenmark-Kanals wird versucht, doch nachher aufgegeben. So weit dieselbe vorgenommen ist, ergiebt sie ein negatives Resultat. Auf den Schnitten durch den Optikus lassen sich Veränderungen nicht nachweisen. Dieser Fall entspricht teilweise dem von Schnitzler mitgeteilten, in dem der Autor mit der Punktionsnadel nicht bis in die Pleurahöhle gelangte, und aus der Injektion des peripleuralen Gewebes sich kleine Abscesschen entwickelten, die in ihrer Anordnung dem Verlaufe der Lymphgefässe entsprachen.

Hier wurde versucht, in die Peritonealhöhle zu gelangen, die Injektion erfolgte nur in das subkutane Bindegewebe. Es folgte ein ausgedehnter Abscess, an den sich Eiterung der Lymphwege anschloss. Im Verlaufe entspricht er ganz meinem Falle I. Die Abscesse gingen auch hier zurück, ohne eine Spur von sich zu hinterlassen. Woher die Lähmung der beiden hinteren Extremitäten resultiert, ist nach dem Befunde nicht aufgeklärt.

VII. Versuch.

Versuch mit einer Aufschwemmung von Proteusagarreinkultur, die 48 Stunden im Brutofen bei 37° gewachsen ist. Stammt aus der Jaucheflüssigkeit, die bei Brutofentemperatur gehalten ist. Injektion subkutan.

17. VI. Ein tuberkulös hereditär belastetes Tier erhält 1 ccm Aufschwemmung unter die Haut zwischen die Scapulae.

18. VI. Exitus ist nachts erfolgt.

Sektion ergiebt beiderseitige Pneumonie der Unterlappen, Pleuritischer Erguss. Pleura injiciert mit fibrinösen Auflagerungen belegt. Einstichsstelle normal. Es ist keine Verbindung mit der Brusthöhle vorhanden.

Mikroskopische Untersuchung des pleuritischen Ergusses zeigt Mengen von Bazillen, die sich nach Gram nicht färben, ebenso das Blut und der Harn, nur die Zahl der Bazillen ist geringer. Tuberkelbazillenfärbung des Exsudats ergiebt ein negatives Resultat. Das Kulturverfahren zeitigt Reinkulturen von Proteus sowohl bei der Untersuchung des pleuritischen Ergusses, des Blutes wie des Harns.

VIII. Versuch.

Versuch mit einer Aufschwemmung von Proteusagarreinkultur, die 48 Stunden im Brutofen bei 37° gewachsen ist. Stammt aus der Jaucheflüssigkeit, die bei Brutofentemperatur gehalten ist.
Injektion subkutan.

25. VI. 1 ccm Aufschwemmung wird einem hereditär tuberkulös belasteten Kaninchen in die Haut zwischen die Schulterblätter injiciert.

27. VI. An der Einstichsstelle in einer Umgebung von ca. 4 cm ist Rötung zu bemerken. Die Haut lässt deutlich Hitze, ferner eine derbe Resistenz fühlen. Das Allgemeinbefinden ist anscheinend gut.

29. VI. Auf der rechten Seite der Wirbelsäule lässt sich ein Tumor nach allen Seiten hin abgrenzen. Derselbe hat ungefähr die Grösse eines Apfels, ist auf der Unterlage verschieblich. Die Haut über ihm ist gleichfalls verschieblich, fühlt sich heiss an. Zeichen von Fluktuation sind nicht vorhanden.

30. VI. Der Tumor fluktuiert.

2. VII. Mit dem Tumor stehen in Verbindung eine Reihe geschwollener Lymphdrüsen.

5. VII. Von dem Abscess ziehen sich eine Menge stark geschwollener Lymphdrüsen an der rechten Seite des Brustkorbes zur gleichen Seite des Abdomen zur vorderen Bauchwand. Dieselben sind von einander getrennt durch Einschnürungen. Sie alle, auch die am weitesten vorgeschobenen Paquete zeigen das Bild deutlicher Fluktuation.

9. VII. An dem ursprünglichen Abscess in der Nähe der Einstichsstelle ist ein Defekt von ca. 4 cm im Breitendurchmesser. Aus der Oeffnung quillt dicker, zäher Eiter hervor.

12. VII. Das Tier wird getötet.

In der Rückenhaut ist eine ca. handtellergrosse Partie nekrotisch, sie beginnt am medialen Rande der Scapula und zieht sich nach aussen, andererseits in der Mitte der Scapula und erstreckt sich nach unten. Dieselbe führt in eine grosse Abscesshöhle, die am Eingang am weitesten ausgebuchtet ist, sie setzt sich fort in langgestreckte schmälere mit einander kommunicierende Räume, die von Zeit zu Zeit durch Einbuchtungen eingeengt werden. Das Ganze bietet das Ansehen mehrerer zusammenhängender Würste, deren oberste am prallsten gespannt ist, von denen die unteren allmählich dünner werden. Den Inhalt stellen

dicke, zähe, schmierige, rötlich-gelbe Eitermassen dar, die alle Räume, die den veränderten und erweiterten Lymphräumen entsprechen, ausfüllt. Die Abscesswände werden durch eine feste fibröse Kapsel gebildet. Die Brustmuskulatur ist sehr atrophisch.

Brust- und Bauchhöhle normal.

Die bakteriologische Untersuchung des Abscesses unterblieb aus äusseren Gründen.

IX. Versuch.

Versuch mit Aufschwemmung von Proteusagarreinkultur, die 48 Stunden im Brutofen bei 37° gewachsen ist. Stammt aus der Jaucheflüssigkeit, die bei Brutofentemperatur gewachsen ist. Injektion intraperitoneal.

29. VI. Einem grossen Kaninchen, dem durch Impfung in beiden Augen Tuberkulose beigebracht ist, wird 1 ccm Aufschwemmung in die Bauchhöhle injiciert. Nach der Injektion Euphorie.

30. VI. morgens. Das Kaninchen ist hart mitgenommen, kauert sich in einer Ecke des Isolierstalles zusammen.

Nachmittags macht das Tier den Eindruck schwerster Erkrankung, kann sich nicht aufrecht halten. Erhöhte Temperatur. Der Zustand ist auch am Abend derselbe; Konvulsionen werden nicht bemerkt.

1. VII. Exitus ist in der Nacht eingetreten. Totenstarre noch nicht eingetreten; die Obduktion ergiebt im rechten unteren und Mittellappen Pneumonie, das Gewebe ist luftleer, ein herausgeschnittenes Stückchen sinkt im Wasser zu Boden. Im linken unteren Lappen zeigt die Oberfläche einen tuberkelähnlichen Knoten. Auf dem Durchschnitt das typische Bild der Pneumonie im 1. Stadium. Die Pleura zeigt keine Veränderungen. Ein Esslöffel seröser Flüssigkeit in der Brusthöhle.

Bauchhöhle: An der Einsichtsstelle befinden sich ausgedehnte Sugillationen und Suffusionen. Die Darmserosa des ganzen Intestinaltraktus besonders an der der Einstichsstelle gegenüberliegenden Stelle stark injiciert.

Peritoneum nicht besonders stark injiciert, mit zahlreichen fibrinösen Flocken besetzt. In den abhängigen Partieen ein serös eitriger mit einer Menge von Flocken untermischter Erguss von ungefähr $^1/_2$ Tasse Volumen.

Die Untersuchung des pleuritischen und peritonitischen Exsudats zeigt mikroskopisch eine Menge von nach Gram nicht sich färbenden Bazillen. Von dem pleuritischen Erguss können auf dem Deckglastrockenpräparat Tuberkelbazillen nicht nachgewiesen werden. Im Kulturverfahren wird der Proteus im Blut, Harn und Exsudate in Reinkultur gefunden.

X. Versuch.

Versuch mit Aufschwemmung von 48 stündiger Proteusagarreinkultur. Dieselbe stammt aus Jaucheflüssigkeit, die bei Zimmertemperatur erhalten ist. Die Kultur selbst ist auch bei Zimmertemperatur gewachsen. Injektion subkutan.

10. VII. Einem grossen Kaninchen wird 1 ccm Aufschwemmung unter die Haut zwischen die beiden Scapulae injiciert.

12. VII. Eine kleine Resistenz an der Einstichsstelle ist zu fühlen. Rötung und Hitzegefühl nicht vorhanden.

In den nächsten Tagen bildet sich ein Abscess aus, der, wie in früheren Versuchen, nach einigen Wochen wieder verschwindet.

Das Tier lebt jetzt noch und ist gesund.

XI. Versuch.

Versuch mit Aufschwemmung von 48stündiger Proteusagarreinkultur. Dieselbe stammt aus Jaucheflüssigkeit, die bei Zimmertemperatur erhalten ist. Die Kultur ist selbst bei Zimmertemperatur gewachsen. Injektion intraperitoneal.

10. VII. Einem grossen Kaninchen wird 1 ccm Aufschwemmung in die Bauchhöhle injiciert.

11. VII. Das Tier zeigt keinerlei Veränderungen.

12. VII. Das Tier sitzt zusammengekauert da,

es macht nicht den Eindruck einer besonders schweren Erkrankung.

Das Tier erholt sich wieder, lebt noch und ist anscheinend gesund.

Im Anschlusse an die Aufzählung meiner Versuche knüpfe ich noch einige Betrachtungen über das Gemeinsame und die Unterschiede an, in denen meine Experimente sich von denen anderer unterscheiden. Sowohl Hauser, als auch Schnitzler, wie ich erzielten in den meisten Fällen nach Injektion von Proteuskulturen in die Bauchhöhle eine fibrinöse, zum Tode führende Peritonitis. Hauser macht für einen seiner oben angeführten Fälle, bei dem schon nach wenigen Stunden der Tod eintrat, die toxische Wirkung des Proteus allein verantwortlich. Wir können dieser Auslegung nicht voll und ganz beipflichten. Geben wir auch zu, dass der so schnell auf die Injektion folgende Tod durchaus auf Intoxikation schliessen lässt, so muss doch darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei der Sektion im Serum, wie im Blute die Bakterien stark vermehrt, andererseits keine andere Bakterienart gefunden wurde. Es liegt darum keine Veranlassung vor, nicht zum mindesten einen geringen Teil der Wirkung der Vermehrung der Bakterien zuzuschreiben, ohne darum die toxischen Lebensäusserungen der Bakterien als Erklärung ausschliessen zu wollen. Gestützt wird diese Ansicht durch die Schnitzlerschen wie die eben beschriebenen Versuche, bei denen Schnitzler nur Bakterienaufschwemmungen, ich solche und Proteusjauche injicierte. Der Erfolg war immer derselbe, es wurde immer eine fibrinöse Peritonitis ausgelöst. Im Gegensatze zu Schnitzler, der nur wenig Bakterien in der Bauchflüssigkeit fand, konnte ich dieselben immer in bedeutender Anzahl beobachten. Das gemeinsame Resultat von hervorragender Wichtigkeit bleibt die fibrinöse Peritonitis, die durch die Injektion von Proteus in die Bauchhöhle hervorgerufen ist, und an der die Tiere zu Grunde gingen.

Ein Unterschied in der Wirkung bei der Injektion

von Proteusbakterien und solchen gemengt mit Toxinen habe ich nicht beobachten können, wohl aber bei der Injektion von virulenterem und weniger virulentem Material, bei Verwendung des letzteren erholte das Tier sich wieder von der Erkrankung. Auf diesen Fall komme ich noch unten zurück. Erwähnt sei noch, dass ein Tier in der Nacht nach der Proteusinjektion in die Bauchhöhle erfroren ist.

Als Beweis für die pyogenen Eigenschaften des Proteus müssen diejenigen Versuche gelten, bei welchen durch hypodermatische Injektionen Abscesse hervorgerufen wurden, die sogar zum Tode führten. Hauser selbst beobachtete solche ausgedehnten, scheusslichen Abscesse. Der Grund, weshalb er nach diesen Erfolgen sich nicht entschliessen konnte, den Proteus als Eitererreger anzusehen, lag darin, dass er aus den Abscessen noch eine andere Art Kokken züchtete. Karlinski und Schnitzler, deren Beobachtungen ich mich anschliessen kann, erhielten Abscesse nach Proteusinjektion unter die Haut, aus welchen durch die mikroskopische Untersuchung wie das kulturelle Verfahren nur Proteus nachgewiesen werden konnte. Sind einerseits dadurch die Bedenken Hausers wiederlegt, den Proteus als Eitererreger anzusehen, so muss doch andererseits die Verschiedenheit der Beobachtungen erklärt werden. Es muss bemerkt werden, dass bei den Abscessen, die Hauser beobachtete, immer eine grosse Hautpartie nekrotisiert war. Aehnliche Abscesse beobachtete Karlinski, auch ich sah in einem Falle partielle Nekrose der Haut. Karlinski fand allein Proteus in dem Eiter, bei meinem Falle unterblieb aus äusseren Gründen leider die bakteriologische Untersuchung des Eiters, doch kann ich mich nicht der Ansicht verschliessen, dass die Anwesenheit der Kokken auf eine andere Eventualität zurückzuführen ist. Die eine Möglichkeit, den Fund der Kokken zu erklären, ist die, dass schon bei der Injektion des Proteus zu gleicher Zeit dem Tiere dieselben einverleibt worden sind; dieselbe ist aber bei der Art der Untersuchungen Hausers ausgeschlossen. Es bleibt noch die Möglichkeit, dass sich

auf die ausgedehnten nekrotischen Partieen, deren Nekrose durch den Proteus verursacht ist, eine Kokkenart angesiedelt hat, die mit diesem Bakterium die Vorliebe für mortificierte Gewebsfetzen, wie auch die Fähigkeit, sich in denselben fortzupflanzen, teilt, ohne an der Eiterung irgend einen Anteil zu haben. Dann wäre auch der Widerspruch gelöst zwischen den Beobachtungen Hausers und denen Schnitzlers, wie meinen. Wir züchteten aus den Abscessen den Proteus in Reinkultur, doch unterlagen der Untersuchung nur Fälle, bei denen keine Gangrän der bedeckenden Hautpartieen aufgetreten war, bei denen also auch für auffallende Keime keine Gelegenheit zur Ansiedlung gegeben war. Deshalb glauben wir auch annehmen zu dürfen, dass der Proteus allein imstande ist, Abscesse hervorzurufen. Eine Eigentümlichkeit dieser Abscesse, die von allen Beobachtern gesehen wurde, ist das Zurückgehen der Abscesse. In meinem ersten Falle sah ich sehr ausgedehnte Abscesse mit geschwollenen Lymphdrüsenketten in kurzer Zeit ohne Entleerung nach aussen wieder vollkommen zurückgehen, ohne dass nachher noch eine Andeutung geblieben wäre. Sehr prägnant ist auch die Fortpflanzung auf den Lymphbahnen, für die besonders der Fall von Schnitzler spricht, bei dem der Experimentator mit der Punktionsnadel nicht bis in die Pleurahöhle gelangte, und aus der Infektion des peripleuralen Gewebes sich kleine Abscesschen entwickelten, die in ihrer Anordnung dem Verlaufe der Lymphbahnen entsprechen. Denselben Beweis erbringen auch mehrere Versuche von mir, es sprechen dafür die ganze Anordnung in rosenkranzähnlichen Reihen, die freie Verschieblichkeit der Tumoren, besonders aber auch die beim Rückgange der Abcesse zu fühlenden harten Stränge, die dem bekannten Bilde der Lymphangitis beim Menschen durchaus entsprechen.

Bei den meisten gingen die Abscesse wieder zurück, es entschwanden zuerst die am entferntesten von der Einstichsstelle gelegenen, und zuletzt der Ausgangsabscess.

Ein anderer Beweis für die infektiösen Eigenschaften des Proteus ist durch die Einwirkung desselben auf die Nieren, wie sie von Schnitzler nach den intravenösen Injektionen gefunden worden sind. Die von ihm beobachteten Zeichen der Nephritis sprechen in der That auch dafür, dass die Tiere nicht einer Intoxikation, sondern einer Infektion erlegen sind. Lassen sich doch die Nierenabscesse nicht anders erklären, als dass die injicierte Bakterienart nicht nur im Tierkörper sich hat halten können, sondern sich auch vermehrt haben muss, ein Faktor, der für infektiöse Bakterien im engeren Sinne charakteristisch ist. Diese Resultate stehen im Gegensatze zu den von Hauser erzielten bei ähnlichen Versuchen. Die letzteren zeichnen sich durch den sehr bald nach der Injektion erfolgenden Tod der Tiere aus. Wegen der Kürze der Einwirkung lassen sie sich besser für die Annahme einer Intoxikation verwerten, als für eine Infektion. Schnitzler macht für die Verschiedenheit der Wirkungen die Verschiedenheit der injicierten Menge verantwortlich, wohl auch mit Recht. Die beiden Ansichten schliessen sich darum nicht aus, sehr wohl ist ein Mittelweg denkbar, dass die Tiere, die den toxischen Wirkungen glücklich entronnen sind, noch der Angriffe des Proteus harren, die aus seinen infektiösen Eigenschaften resultieren.

Besonders beweiskräftig für die Pathogenität des Proteus auch am Menschen sind die Untersuchungen Schnitzlers, betreffend die Cystitis. Durch die Auffindung des Proteus in Reinkultur bei Cystitis, sowie durch die gelungenen Versuche, bei Tieren Cystitis durch Proteusinjektion hervorzubringen, ist der Beweis erbracht, dass der Proteus zu den hervorragendsten Erregern des Blasenkatarrhs gehört. Die Auslegungen Schnitzlers, wie der Proteus eine Cystitis hervorzubringen vermag, bedürfen nicht wesentlicher Zusätze. Die Fälle, in denen nur Schwellung und Hyperämie der Blasenschleimhaut Rundzellenansammlung im Epithel und im subepithelialen Bindegewebe, eine oberflächliche Nekrose des Epithels konstatiert sind, sind

wohl so zu erklären, dass der zersetzte Harn als entzündungserregende Substanz auf die Blasenschleimhaut eingewirkt und so auch den Bakterien der Eintritt in das Gewebe ermöglicht hat, ohne dass man deswegen den eingedrungenen Bakterien die Eigenschaft von Eitererregern zusprechen muss. In Fällen, wo nur geringe Veränderungen der Blasenwand konstatiert sind, wird der Proteus wohl nur als kräftiger Harnzersetzer gewirkt haben. „Man wird ja sagt Schnitzler doch nur in jenen Fällen auf die direkt pyogene Fähigkeit der im cystitischen Urin gefundenen Mikroorganismen rekurrieren müssen, in denen sich ausgesprochene, pflegmonöse Veränderungen in der Blasenwand nachweisen lassen.“

Einen Rückschluss auf die pyogenen Eigenschaften dagegen werden die Fälle gestatten, in denen das Epithel und die oberflächlichen Schichten nur wenig verändert sind, dagegen die tieferen, besonders subserösen Schichten diffus kleinzellig infiltriert sind, die Lymphräume mit Eiter erfüllt sind. Sie bieten das ausgesprochene Bild der Blasenphlegmone. Bazillen sind bei diesen Fällen wenig im Blasenlumen und den epithelialen und subepithelialen Schichten gefunden worden, um so mehr in den nekrotischen, phlegmonösen Partieen. Es ist hiermit ein selbständiges Hineinwuchern von Proteus in das Gewebe erwiesen, und dadurch auch noch der Beweis für die pyogenen Eigenschaften des Proteus erbracht. Als ein anderes Argument dafür, dass sich der Proteus in der Blutbahn zu halten und zu vermehren vermag, ist anzusehen, dass es mir gelungen ist, noch nach 10 Tagen nach dem Hervorrufen von Proteusabscessen dieses Bakterium im Blute nachzuweisen. Das Auftreten desselben bei Abscessen in der Blutbahn ist meines Wissens noch nicht angegeben worden. Es giebt uns die Erklärung für die Störung des Allgemeinbefindens, die besonders am zweiten und dritten Tage nach der Infektion auffällig waren.

Es erübrigt noch nach einer Erklärung zu suchen, wie die Ansichten über die pathogenen Eigenschaften

des Proteus bei den verschiedenen Autoren soweit auseinander gehen konnten. Die Versuche aller Autoren lassen sich bestätigen und schliessen doch nicht einander aus, wie es bei den diametral gegenüberstehenden Urteilen, zu denen die Autoren auf Grund ihrer Versuche gekommen sind, schien. Ausgeglichen werden die Gegensätze durch die enormen Schwankungen in der Virulenz des Proteus, die auch Schnitzler beobachtete, und die ihn zu dem Urteile veranlasst, „dass der Proteus auch in Beziehung auf seine pathogenen Eigenschaften seinen Namen vollauf verdient.

Im Hinblicke darauf suchte ich meine Versuche so einzurichten, dass ich die Faktoren, die die Virulenz zu beeinträchtigen resp. zu erhöhen schienen, künstlich erhöhte. Wenn die wenigen Versuche auch nicht für die Begründung der Theorie ausreichen, so fielen sie doch für dieselbe günstig aus. Meine beiden letzten Versuche sind mit Aufschwemmung von Agarreinkultur angestellt, die bei Zimmertemperatur gewachsen sind und auch aus einer Jaucheflüssigkeit stammten, die bei Zimmertemperatur gehalten wurde. Bei diesen beiden Versuchen war eine ganz bedeutende Abschwächung der Virulenz zu bemerken. Während sonst bei Verwendung von bei 37° gezüchteten Kulturen schon am zweiten Tage nach der subkutanen Injektion alle Erscheinungen der Entzündung ausgebildet waren, haben sie sich bei den mit dem weniger virulenten Material ausgeführten Versuchen erst später eingestellt. Auch nahmen die Abscesse nicht solche Dimensionen an, wie die der anderen Versuchsreihe. Ein Unterschied in der Resorbierbarkeit der Abscesse war nicht nachzuweisen. Viel bedeutender traten noch die Unterschiede zu tage bei der intraperitonealen Injektion zwischen der Wirkung der bei Brut- und Zimmertemperatur gezüchteten Reinkulturen. Bei der Injektion der ersteren trat immer am ersten Tage das Bild einer schweren Erkrankung auf. Bei dem letzten Tiere war ein Unbehagen desselben nicht zu merken. Erst am zweiten Tage traten leichte Erscheinungen

auf, die auf eine Erkrankung schliessen liessen. Während bei den anderen Tieren am zweiten Tage der Exitus eintrat, erholte sich das Tier und wurde wieder gesund. Gewiss grosse Unterschiede!

Habe ich also auch bei diesen Versuchen gesehen, dass die Virulenz des Proteus durch Züchtung bei einer Temperatur von 37° erhöht wird, so glaube ich es bei der geringen Anzahl der Versuche nicht als ausgemacht hinstellen zu dürfen, dass die Virulenz des Proteus durch Züchtung bei erhöhter Temperatur immer wachse.

Mit voller Sicherheit glaube ich aber behaupten zu können, dass auf Grund obiger Darlegungen dem Proteus Hauser pathogene Eigenschaften beizulegen sind.

Zum Schlusse meiner Arbeit statte ich auch an dieser Stelle Herrn Prf. Dr. G. Hauser meinen verbindlichsten Dank ab für das rege Interesse, das er den Untersuchungen stets entgegengebracht hat, und für die stets hilfsbereite Unterstützung, deren ich mich von seiner Seite zu erfreuen hatte.